UNIVERSITÉ PARIS V - RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN - PORT-ROYAL

PARIJS

Année 1973

N° 56

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-François LETESSIER
Né le 26 Juin 1946 à Draveil (Essonne)

Présentée et soutenue publiquement le 1973

ÉTUDE GÉNÉRALE DES BISALBUMINÉMIES

A PROPOS DE SIX CAS

Président de Thèse : Monsieur Marcel CACHIN (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1973

UNIVERSITÉ PARIS V - RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN - PORT-ROYAL

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-François LETESSIER
Né le 26 Juin 1946 à Draveil (Essonne)

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE GÉNÉRALE DES BISALBUMINÉMIES

A PROPOS DE SIX CAS

Président de Thèse : Monsieur Marcel CACHIN (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A tous les miens

A Monsieur le Professeur Marcel CACHIN

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse

Avec toute ma respectueuse admiration
et ma très vive reconnaissance

A Monsieur le Docteur J.M. LE BOZEC

Chef de Service à l'Hôpital de Mantes-la-Jolie

En témoignage de ma gratitude et de
mon respectueux attachement

A Monsieur le Docteur H. MOLINIER

Médecin-Assistant à l'Hôpital de Mantes-la-Jolie

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse
et qui a participé à sa rédaction

Qu'il trouve ici l'expression de ma
reconnaissance

Au Professeur Agrégée D. MENACHE

Chef de Service du Laboratoire central
d'Hématologie de l'Hôpital Beaujon

Qu'elle veuille bien recevoir l'expression de
ma respectueuse reconnaissance

Au Docteur M. SCHLEGEL

Chef de travaux
Assistant biologiste des Hôpitaux

Qui a participé à l'élaboration de cette
thèse

Qu'elle trouve ici mes remerciements les
plus vifs

ETUDE GENERALE DES BISALBUMINEMIES.

A PROPOS DE SIX CAS

-:-

INTRODUCTION

-:-

Parmi les anomalies exceptionnelles des albuminémies deux sont connues et mentionnées parfois dans la littérature;

- L'Analbuminémie de BENNHOLD dans laquelle l'albumine sérique fait totalement défaut.

- La Bisalbuminémie caractérisée par un dédoublement électrophorétique de l'albumine en deux fractions distinctes.

Ce dernier problème nous a particulièrement intéressés à l'occasion de la découverte d'un cas lors d'une électrophorèse de routine clinique effectuée chez un malade hospitalisé pour un syndrome fébrile dans le service de médecine générale du Dr. J.M. Le Bozec, à l'hôpital de Mantes la Jolie.

La littérature française ne mentionnant cette anomalie que trois fois dans des revues périodiques (SANDOR & Coll 1965 et 1967, FINE & Coll. 1970), nous nous sommes proposés d'en faire l'étude générale grâce aux principaux travaux mondiaux qu'elle a suscités, tout en faisant part de nos observations personnelles.

- Dans une première partie, nous rapporterons successivement les circonstances de découverte des premiers cas de bisalbuminémie et la preuve de leur transmission génétique, nos neuf cas nous servant de matériel d'étude, la première définition électrophorétique des bisalbuminémies en deux grands types "lent" et "rapide".

- Dans une deuxième partie nous porterons notre intérêt

sur l'étude génétique de l'anomalie, sur les types et sous-types définis grâce à différentes techniques, sur les particularités physiques et biochimiques, et enfin sur l'existence d'une liaison entre les facteurs "bisalbuminémie" et "Gc types".

- Dans une dernière partie, nous ferons part des différentes théories expliquant les types et sous-types de bisalbuminémies, de l'existence et de la cause de bisalbuminémies transitoires non héréditaires, de l'incidence pathologique et de quelques aspects scientifiques utilitaires de la bisalbuminémie.

-:-

PREMIERE PARTIE

-:-

I) Circonstances de découverte des premiers cas de bisalbuminémies. Preuves de leur transmission génétique

II) Matériel d'étude.

III) Première définition des bisalbuminémies en deux types électrophorétiques "lent" et "rapide".

I - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE DES PREMIERS CAS DE BISALBUMINEMIES. PREUVES DE LEUR TRANSMISSION GENETIQUE.

-:-

La bisalbuminémie (ou encore double albuminémie, paralbuminémie, dysalbuminémie, alloalbuminémie) est une anomalie des protéines sériques caractérisée par un dédoublement électrophorétique de l'albumine en deux fractions distinctes.

- Un tel aspect défini par la littérature Allemande comme "Spaltung der Albumin Fraktion" et par la littérature Anglaise comme "Bifid Albumin" ou "Split Albumin" fut décrit pour la première fois par SCHEURLEN en 1955. Il remarqua ce dédoublement électrophorétique de l'albumine chez une diabétique en décompensation âgée de 25 ans alors que l'anomalie disparaissait en période de compensation. Cette observation fut mentionnée comme simple remarque dans une étude plus générale sur les protéines sériques dans le diabète et on n'y prêta guère attention.

En 1957 et 1958 KNEDEL en découvrit successivement deux autres cas et, pour la première fois, étendant son étude aux familles, nota la présence d'une bisalbuminémie chez un autre individu dans chacune des deux familles.

En 1959, WUHRMANN, reprit le cas décrit par SCHEURLEN et découvrit non seulement que la bisalbuminémie était devenue permanente chez la malade diabétique mais qu'elle existait également chez le père, le frère et le fils de celle-ci. KNEDEL et WUHRMANN mirent donc en évidence le caractère héréditaire de cette anomalie alors qu'elle avait été décrite à

l'origine comme transitoire et liée à la décompensation du diabète.

Depuis, une série de travaux a été pratiquée sur un ensemble de 60 familles au moins chez lesquelles il existe une bisalbuminémie.

- La bisalbuminémie se trouve en majorité dans les branches des groupes ethniques d'origine européenne (Norvège, Allemagne Angleterre, Danemark), indienne Nord et Sud Américaine.

La rareté de cette anomalie est soulignée par le fait qu'en France il n'y a eu seulement que deux familles observées (l'une avec 4 cas de bisalbuminémie, SANDOR 1965; l'autre avec deux cas, FINE 1970) et sept cas isolés de citer pour lesquelles une étude familiale soit, n'a pu être réalisée, soit n'a pas abouti à prouver l'origine génétique de l'anomalie (SANDOR 1967, FINE 1970).

C'est fortuitement que nous avons découvert notre premier cas de bisalbuminémie et heureux d'une collaboration avec les parents du malade, nous avons pu mettre en évidence comme on le voit sur le tableau I, cinq autres cas chez le frère, la soeur et trois neveux du patient, et ceci sur un total de neuf parents testés.

II - MATERIEL D'ETUDE

- Cas N° 1

Mr G... Marcel, 41 ans, contrôleur, est hospitalisé dans notre service le 30 Mai 1972 pour syndrome fébrile.

L'examen clinique d'entrée ne met en évidence qu'une hépatomégalie débordant le rebord costal de 2 travers de doigt.

Après avoir pratiqué plusieurs hémocultures et le bilan radiologique (cliché pulmonaire, U.I.V.) s'étant révélé normal le malade est mis sous antibiothérapie associant Totapen (3 grs) et Thiophénicol (1,5 grs) . Les hémocultures et deux

séro-diagnostic de Widal se révélèrent négatifs. Néanmoins l'électrophorèse mettait en évidence outre une hyper alpha 2 globulinémie, deux pics albuminémiques. Ceci fut vérifié trois fois au cours de l'hospitalisation.

Après amélioration clinique de l'état du malade, une biopsie hépatique a été pratiquée par le Dr Molinier chez cet éthylique en vue de préciser le stade d'une éventuelle cirrhose hépatique. L'examen histopathologique pratiqué par le Pr Renault conclut à une hépatite virale subaiguë.

Le malade quitte le service le 5 juillet 1972 en bon état général.

- Cas N° II

Mr G... Jean-François, né en 1955
Pasd'antécédents pathologiques.
Prélèvement sérique effectué le 5.7.1972
Présence d'une BISALBUMINEMIE.

- Cas N° III

Mr G... Jean-Michel, né en 1960
Pas d'antécédents pathologiques.
Prélèvement sérique effectué le 5.7.1972
Présence d'une BISALBUMINEMIE

- Cas N° IV

Melle G... Sylvie, née en 1956
Pas d'antécédents pathologiques.
Prélèvement sérique effectué le 5.7.1972
Pas de bisalbuminémie

- Cas N° V

Mr G... Jean né en 1935
Antécédent de rhumatisme articulaire aigu.
Prélèvement effectué le 31.10.1972
Présence d'une BISALBUMINEMIE.

- Cas N°VI

Mr G... Gilles, né en 1960
Pas d'antécédents pathologiques

Prélèvement effectué le 31.10.1972
Pas de bisalbuminémie.

- Cas N°VII

Mr G... Luc, né en 1962
Pas d'antécédents pathologiques.
Prélèvement effectué le 31.10.72
Présence d'une BISALBUMINEMIE

- Cas N°VIII

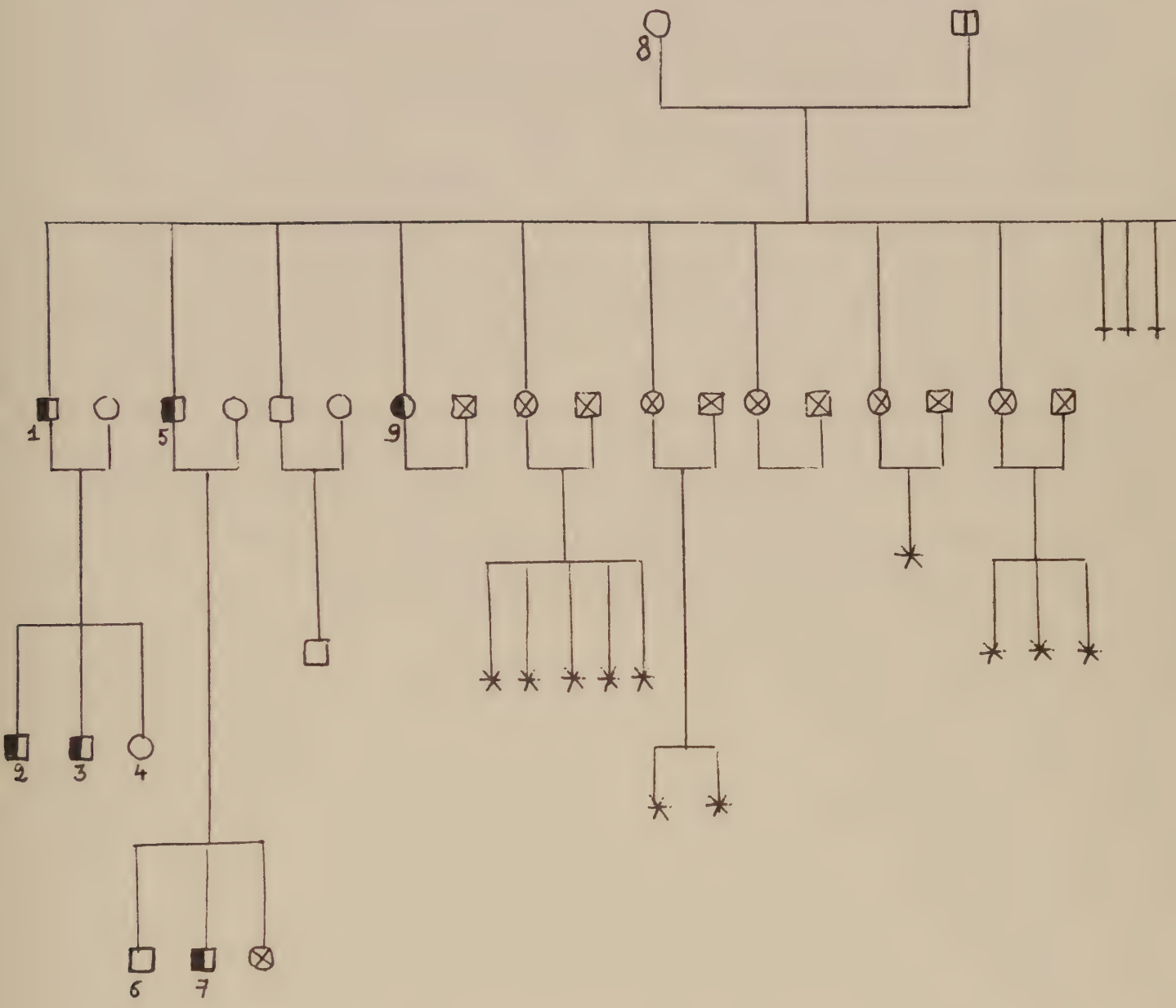
Mme G... Blanche, née en 1888
Pas d'antécédents pathologiques
Prélèvement effectué le 12.7.1972
Pas de bisalbuminémie.

- Cas N°IX

Mme Ma... Andrée, née en 1949, est hospitalisée dans le service le 29 Novembre 1970 pour crise de colique hépatique avec ictère douloureux fébrile.
Une cholécystectomie est pratiquée le 22.12.1970.
A l'électrophorèse du 30.II.1970, il n'y a pas de dédoublement du pic albuminémique.
Un nouveau prélèvement sérique est effectué le 12.7.1972: l'électrophorèse révèle alors une BISALBUMINEMIE.

TABLEAU I

Arbre généalogique de la famille GR...



- Bisalbuminémie chez l'homme
- Bisalbuminémie chez la femme
- Recherche négative chez l'homme
- Recherche négative chez la femme
- Homme non testé
- Femme non testée
- Femme ou homme non testé
- Décédé
- Bisalbuminémie présumée chez l'homme

TABLEAU II

CAS	NOMS	PROTIDES TOTAUX	ALBUMINES N	ALBUMINES L	GLOBULINES α_1	GLOBULINES α_2	GLOBULINES β	GLOBULINES γ	% FRACTION LENTE
I	Gr. Marcel	78	24	18	4	9	8	15	43 %
II	Gr. Jean-François	78	28	24	2	7	7	9	46 %
III	Gr. Jean-Michel	70	23	20	3	8	6	9	47 %
IV	Gr. Sylvie	78	52		3	7	7	10	
V	Gr. Jean	75	27	24	3	6	5	10	47 %
VI	Gr. Gilles	75	40		4	9	7	15	
VII	Gr. Luc	71	27	23	2	7	4,5	7,5	46
VIII	Gr. Blanche	72	38		4	9	9	11	
IX	Ma. Andrée	74	28	22	2	7	7	8	44 %

Nota: N représente la franction albuminémique normale
L représente la fraction albuminémique lente
Les résultats sont exprimés en grammes/litre

III - PREMIERE DEFINITION DES BISALBUMINEMIES EN DEUX TYPES ELECTROPHORETIQUES "LENT" ET "RAPIDE"

C'est selon la mobilité électrophorétique de la fraction albuminémique anormale que l'on adopta une classification afin de différencier plusieurs types de bisalbuminémies. Les diverses publications mirent ainsi en évidence deux grands types de bisalbuminémies.

A - Bisalbuminémie de type lent ou "slow":

C'est la variété la plus communément observée. La fraction albuminémique anormale migre ici plus lentement que la fraction normale, ceci sur différents systèmes d'électrophorèse. C'est à ce type qu'appartiennent les cas décrits par KNEDEL (1957-1958), EARLE et coll. (1959), BENNHOLD et coll. (1959) FRANGLEN et coll. (1960), ADNER et coll. (1961), SARCIONE et coll. (1962), ROBBINS et coll. (1963), EFREMOV et coll.(1964) DRACHMAN et coll. (1965)etc...

B - Bisalbuminémie de type rapide ou "fast":

Dans cette variété la fraction anormale migre plus rapidement que l'albumine normale. A ce type, plus rare, appartiennent les cas décrits par SCHEURLEN (1955), MENNESTIEL et coll. (1957), WIEME et coll. (1960), MIESCHER et coll. (1960), TARNOKY et coll. (1964-1970), ROBBINS et coll. (1964), GALB et coll. (1964), BELL et coll. (1966), WEIKAMP et coll. (1967) BLUMBERG et coll. (1968), POLESKY et coll. (1968) FINE et coll. (1970), BARBAREE et coll. (1971), BOWERS et coll. (1971) BOWEN et coll. (1971) et SHASHATY et coll.(1972). Dans un premier temps les fractions lentes et rapides furent respectivement dénommées A_1 et A_2 par KNEDEL (1967) et par MENNESTIEL et coll.(1967). EARLE et coll. (1959) ont proposé de les appeler A et B. Mais, comme nous allons le montrer, diverses études portant sur le caractère génétique de la bisalbuminémie, firent adopter une nomenclature plus précise des composants albuminémiques.

DEUXIEME PARTIE

-:-

I) Etude génétique des bisalbuminémies

II) Différenciation électrophorétique des bisalbuminémies Méthodes, types et sous-types.

III) Particularités physiques et biochimiques des bisalbuminémies.

IV) Existence d'une liaison entre les facteurs "bisalbuminémie" et "Gc type".

I - ETUDE GENETIQUE DES BISALBUMINEMIES

EARLE et coll. dans leur étude sur la transmission du caractère, constatèrent que cette anomalie est présente chez des individus à l'état hétérozygote. Ils en déduisirent que ces individus avaient reçu un gène normal de l'un des parents et un gène anormal de l'autre. L'individu non affecté aurait reçu un gène normal de chacun des parents. Partant de là, on considéra la bisalbuminémie comme un état hétérozygote pour deux allèles codominants puisque l'allèle anormal ne supprimait pas l'effet de l'allèle normal.

WIEME en 1960 mit en évidence l'analogie entre le caractère de "cellule en faucille" et la bisalbuminémie, et il compare le caractère albumine anormale au caractère de l'Hb S de l'anémie falciforme chez les hétérozygotes. Dans ce dernier cas la fréquence du gène mutant et la facilité d'obtenir des individus homozygotes est favorisée au sens Darwinien par une vraie sélection naturelle opérée par la malaria.

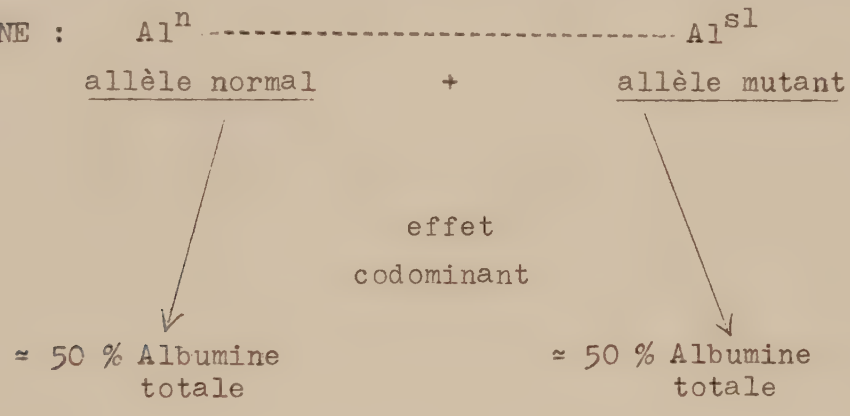
Pour EARLE et coll. (1959) le gène anormal est considéré comme ayant une pénétration complète puisque la bisalbuminémie a été rencontrée chez des individus de l'âge d'un an à l'âge de 68 ans.

FRANGLEN & Coll. (1960) verront au contraire une analogie entre la bisalbuminémie et une autre hémoglobinopathie foetale, la thalassémie, dans laquelle le taux de l'hémoglobine foetale persiste en quantité variable chez les membres adultes de la famille. Selon ces auteurs, la fraction lente de la

bisalbuminémie devrait correspondre à l'Hb foetale.

En effet les cas qu'ils avaient rencontrés étaient tous des cas d'albumine lente mais cette théorie fut précisément critiquée par WIEME (1962) puisqu'elle n'expliquait pas la présence d'albumine rapide.

Selon l'hypothèse de WIEME (1962) le gène normal Al^n et son allèle mutant Al^{sl} ou Al^f contrôleraient chacun à peu près la moitié de la synthèse totale de l'albumine.



L'état hétérozygote qui donne lieu à la formation du dédoublement ou "split" sera alors exprimé par:

$Al^n\ Al^f = Al^{normal}\ Al^{fast}$ et $Al^n Al^s = Al^{normal}\ Al^{slow}$.

On supposa donc qu'il devait exister un état homozygote $Al^f\ Al^f$ et $Al^s\ Al^s$ dans lequel il n'y aurait pas de dédoublement et où l'électrophorèse présenterait un seul pic de mobilité plus rapide ou plus lente que la normale.

ROBBINS et coll. 1963, pensèrent que l'absence d'homozygote pouvait être expliquée soit par le fait qu'on ne les reconnais sait pas sur des électrophorèses de routine clinique, soit par le fait que cet état constituait un facteur léthal. C'est en effet souvent le cas pour les mutations rares à l'état homozygote ou à l'état hétérozygote (Hb instable).

Cependant en 1967, BELL et coll. étudiant une famille indienne Cree (Canada) de 38 membres trouva parmi ceux-ci 15

individus porteurs d'une bisalbuminémie de type rapide et un cas d'homozygote dont l'électrophorèse révélait un seul pic de mobilité anormalement rapide.

En outre la présence d'un homozygote pour l'allèle rapide fut confirmée par la transmission de la bisalbuminémie à chacun de ses 10 descendants.

En ce qui concerne l'incidence héréditaire de la bisalbuminémie, WIEME (1960), EARLE et coll. (1959), SARCIONE et coll. (1962) sont d'accord sur la possibilité d'une transmission à 100 %.

NOMENCLATURE GENETIQUE

Le terme "bisalbuminémie" choisi à l'origine pour définir l'apparition de deux pics électrophorétiques devient donc plus restreint dans sa signification. L'existence de cas homozygotes où il n'existe qu'un seul pic de mobilité électrophorétique anormale nous incite donc à employer pour définir ce groupe d'allotypies le terme "alloalbuminémie" ou "paraalbuminémie". La bisalbuminémie n'est donc qu'un sous groupe des para-albuminémies sériques. On pourrait ainsi dans un premier temps définir les différents types de para-albuminémies par les symboles suivants:

- Al^n Al^n; pour l'albumine normale (homozygote)
- Al^f AL^f; pour l'albumine plus rapide que la normale (homozygote)
- Al^s Al^s; pour l'albumine plus lente que la normale (homozygote)
- Al^n Al^f; pour le phénotype de bisalbuminémie de type rapide à l'état hétérozygote
- Al^n Al^s; pour la bisalbuminémie de type lent à l'état hétérozygote.
- Théoriquement il devrait donc y avoir le type Al^f Al^s, type jamais rencontré.

II - DIFFERENCIATION ELECTROPHORETIQUE DES BISALBUMINEMIES METHODES, TYPES, SOUS-TYPES.

Nous avons vu que c'est selon la mobilité électrophorétique des fractions albuminémiques anormales que l'on définit dans un premier temps deux grands types de paraalbuminémies: un type lent et un type rapide.

Mais les méthodes électrophorétiques sont nombreuses et suivant la technique employée l'on ne tarda pas à se rendre compte que la paraalbuminémie passait parfois inaperçue et qu'en certains cas, les mobilités pour une même technique variaient si l'on comparait les sérums d'individus sans lien de parenté.

Ainsi, en 1964, TARNOKY citait le cas curieux d'une bisalbuminémie visible seulement sur acétate de cellulose et non sur papier ni sur gel d'agarose. Aussi FINE et coll. en accord avec l'opinion générale, préconisent l'emploi de l'acétate de cellulose à pH 8,6 pour révéler une bisalbuminémie. L'électrophorèse sur papier à pH 8,6 précise par contre mal la bisalbuminémie bien que les résultats soient meilleurs après dilution au 1/5 du sérum.

Parmi les cas que nous avons eu l'occasion d'étudier, l'anomalie est passée une fois inaperçue. En effet Madame Ma... Andrée au cours d'une hospitalisation pour syndrome ictérique en Nov. 1970 eut un prélèvement de sérum qui ne révéla pas de bisalbuminémie. L'examen a posteriori de son tracé électrophorétique révéla cependant un élargissement du pic correspondant à la fraction albuminémique. Il s'agissait d'un tracé densitométrique effectué à partir d'une électrophorèse sur acétate de cellulose à pH 8,6.

Notre étude a été faite pour tous les prélèvements sériques grâce à une électrophorèse sur acétate de cellulose à pH 8,6 (bande de cellogel: - DDP = 160 Volts durant une heure - coloration = Amido Schwartz). Sur les neuf prélèvements

effectués dans la même famille, l'électrophorèse, dans les conditions décrites ci-dessus, a mis en évidence six cas de bisalbuminémie de type lent comme en témoigne le tableau I.

- Certains auteurs comparèrent dans une même expérience deux sérums bisalbuminémiques de même type (lent ou rapide) provenant de familles sans lien de parenté et constatèrent que parfois, les variantes avaient une mobilité électrophorétique sensiblement différente. Aussi, ils s'attachèrent à mettre en évidence et à définir d'autres types électrophorétiques de bisalbuminémie.

Ainsi en 1967 WEITKAMP et Coll. comparèrent les mobilités électrophorétiques de dix-neuf bisalbuminémies de type hétérozygote provenant de familles sans lien de parenté. Ils utilisèrent deux techniques d'électrophorèse:

- Une électrophorèse à pH 5 sur gel d'amidon (au sodium - acétate - EDTA suivant la méthode de KUEPPER et BEARN 1966).

- Une électrophorèse sur gel d'amidon à pH 6,4 (au tris - EDTA - borate selon la méthode de WELSER 1966).

Ils mirent ainsi en évidence que les seuls types "lents" et "rapides" étaient inadéquats et insuffisants pour définir les bisalbuminémies.

Sur les dix-neuf cas étudiés, en tenant compte des mobilités respectives des fractions albuminémiques anormales par rapport aux fractions normales, ils établirent la classification suivante:

- Very slow (très lent) : 10 cas
- Slow (lent) : 1 cas
- Fast (rapide) : 1 cas
- Faster (plus rapide) : 4 cas
- Very fast (très rapide) : 3 cas

Dans les deux systèmes employés, toutes les variantes lentes de l'albumine avaient la même mobilité sauf celle décrite

par SANDOR (Paris). Pour les variantes rapides, ils trouvaient trois fronts différents de mobilité.

En 1969, approfondissant son étude sur la mobilité électrophorétique , WEITKAMP compara le nombre étonnant de trente cinq albumines sériques (parmi lesquelles se trouvaient les dix neuf familles étudiées en 1967) provenant de familles dispersées en Europe et en Amérique.

Il utilisa quatre méthodes électrophorétiques différentes pour étudier chaque échantillon sérique:

- Une électrophorèse sur gel d'amidon à pH 5,0 (6-21 h)
- Une électrophorèse sur gel d'amidon à pH 6,9 (5-17 h)
- Une électrophorèse sur acétate de cellulose à pH 8,6 (1-2 h).
- Une électrophorèse sur acétate de cellulose à pH 5,0 (I,5-2 h).

Une cotation chiffrée de I à 8 fut attribuée à chaque variante en fonction de sa mobilité dans chacun des quatre systèmes. Chaque variante fut donc définie par quatre chiffres.

Parmi les trente cinq sérums le gel d'amidon révéla à pH 5,0 et à pH 6,9 huit types différents de fractions albuminémiques (albumine normale inclus).

L'acétate de cellulose à pH 8,6 n'en révéla que sept types et à pH 5,0 seulement six types.

Il trouva ainsi:

- 14 familles cotées I I I I (Very slow - 1967)
- 2 familles cotées 1 2 3 2
- I famille cotée 2 3 2 2 (Slow - Paris SANDOR)
- 2 familles cotées 3 3 2 3
- I famille cotée 4 4 4 4 (albumine normale)
- 2 familles cotées 6 5 5 5 (Fast - 1967)
- 9 familles cotées 7 6 6 5 (Faster - 1967)
- I famille cotée 5 7 5 5

- 3 familles cotées 8 8 7 6 (Very fast - 1967)

WEITKAMP mit donc en évidence dans cette étude huit types anormaux, et si l'on ajoute le type normal, neuf types en tout de bisalbuminémies.

- Dans la même année mais utilisant seulement que trois électrophorèses sur gel d'amidon à pH 5,0, à pH 6,0 et à pH 6,9, WEITKAMP isola trois types nouveaux de bisalbuminémies de type lent.

Ces trois variantes furent dénommées: albumine UINBA, albumine CAYEMITE, Albumine SANTA ANA.

Comme on le voit sur le tableau suivant, le nombre de variantes lentes de mobilité différente était porté à 7.

ANCIENS TYPES WEITKAMP 67	NOM ORIGINAL DE LA VARIANTE	ORIGINE ETHNIQUE	COTATION GEL AMIDON
Very Slow	Alb. JENSEN	DANEMARK	I I I
	Alb. GAINESVILLE	IRLANDE	I I 2
Slow	Alb. PARIS	FRANCE	2 2 5
	Alb. SANTA ANA	?	2-3 3 2-3(?)
	Alb. CAYEMITE	HAITI	3 4 4
	Alb. MEXICO	MEXIQUE-MESTIZO	4 3 3
	Alb. UINBA	NOUVELLE-GUINEE	4 5 6
Normal	Alb. normale		5 5 6

Récemment, en Février 1972, en utilisant la technique de WEITKAMP, LAU et Coll. citent une nouvelle variante découverte chez un individu d'origine Espagnole sur un total de 1400 électrophorèses effectuées entre 1967-1970. Ils la dénomment Albumine CARTAGO.

Une huitième variante est donc isolée par méthode comparative comme on le voit sur le tableau ci-dessous.

ALLOALBUMINE	pH 5,0	pH 6,0	pH 6,9
I B	13	6	6,5
2 GAINESVILLE	13	6	4
3 PARIS	12	5,5	2
4 SANTA ANA	7	3,5	4,5
5 CARTAGO	6,5	5,5	3
6 CAYEMITE	4	2	2
7 MEXICO	3,5	3,5	3
8 UINBA	3	0	0

Nous constatons que les variantes n'ont pas la même cotation, chiffrée (distance en mm par rapport à la bande albuminémique normale) bien que le système pour les mettre en évidence soit dans les deux derniers cas le gel d'amidon à pH 5 pH 6 et pH 6,9 qui se révèle suffisant pour différencier les fractions albuminémiques anormales.

La technique mise au point par WEITKAMP est donc comparative et nécessite la comparaison de plusieurs sérums dans une même expérience, les mobilités des fractions albuminémiques étant chiffrées différemment dans chaque expérience.

D'autres auteurs, outre la mobilité électrophorétique, s'intéressèrent aux propriétés de liaison de diverses substances (colorants) à l'albumine.

Ainsi, en 1970, TARNOKY et Coll. publièrent une étude faite à partir de 8 cas de bisalbuminémie de type lent et rapide. Tous les sérums furent examinés suivant trois méthodes électrophorétiques:

- sur papier filtre WHATMANN 3 MM à pH 8,6 avec coloration au bleu de bromophénol
- sur acétate de cellulose à pH 8,6 avec coloration au ponceau S
- sur disque électrophorétique au gel d'acrylamide à 7 %

avec un système de pH discontinu 8,3 ---->8,9 ---->8,3 et coloration au ponceau S.

Ils utilisèrent également pour ces trois méthodes des sérums préalablement colorés par le bleu de bromophénol (en quantité juste suffisante pour colorer l'albumine). Les résultats donnés grâce aux disques de gel d'acrylamide et à l'acétate de cellulose furent exprimés suivant une cotation en millimètres (0 à 100 mm-SMITH 1968) permettant de bien différencier les mobilités relatives.

Le comportement de chaque fraction vis-à-vis des colorants utilisés suivant les différentes méthodes électrophorétiques et la mobilité codifiée ainsi de façon précise permirent à TARNOKY et Coll. de différencier les huit cas de bisalbuminémies étudiés en huit variantes de type différent.

En 1971, J.M. ISQUIERDO, TARNOKY et Coll. découvrirent le premier cas de bisalbuminémie chez une famille Espagnole. Ils comparèrent ce nouveau cas à deux autres variantes (Albumine KASHMIR, Albumine de RAWSTON et MELLOR). Ils utilisèrent trois systèmes électrophorétiques et six méthodes de coloration , les colorations étant effectuées suivant des critères très précis avant chaque électrophorèse.

Il apparut que chaque fraction albuminémique, que celle-ci soit normale ou anormale, avait un comportement vis-à-vis des colorants employés variable suivant les différents systèmes électrophorétiques. Le tableau suivant, concernant ce premier cas Espagnol (Albumine LUARCA), montre le comportement des deux fractions pour les six méthodes de coloration.

Nous voyons donc que suivant la méthode électrophorétique employée et le colorant utilisé, les deux fractions, une seule, ou aucune, peuvent être mises en évidence.

Les colorants permettent par conséquent eux aussi de différencier divers types de Bisalbuminémies.

	PAPIER FILTRE	ACETATE DE CELLULOSE	GEL D'ACRYLAMIDE
Bleu de Bromophénol	A	A	-
Ponceau S	A, Lu	-	-
HABA, pH 6,2	-	-	-
HABA, pH 7,35	-	-	-
Vert de Bromocresol pH 3,9	-	A, Lu	-
Vert de Bromocresol pH 7,35	A	A, Lu	-

A désigne la fraction normale de l'albumine LUARCA
Lu désigne la fraction lente de l'albumine LUARCA

Plusieurs remarques doivent être faites à propos des différenciations des types de bisalbuminémies.

- Comme le soulignent TARNOKY et WEITKAMP les propriétés électrophorétiques des fractions albuminémiques ou leurs aptitudes dissemblables à fixer diverses substances ne peuvent aboutir qu'à établir la non identité de deux variantes. Une identité ne pourra être acceptée qu'après mise en évidence des structures moléculaires, ce qui n'a pu être encore réalisé.

- Par ailleurs, nous constatons que les types de bisalbuminémies se multiplient d'année en année au fur et à mesure que se précisent les artifices techniques employés pour les révéler. Il paraît donc urgent d'établir une batterie de tests, tests définis de façon très précise (système électrophorétique, colorants...) afin de pouvoir étiqueter avec confiance une nouvelle variante découverte et ceci, sans étude comparative. Il semble en effet difficile de comparer dans une même expérience, comme l'a fait WEITKAMP en 1967 et en 1969, un grand nombre de sérums provenant de pays très éloignés les uns des autres.

- Les trois systèmes électrophorétiques au gel d'amidon à pH 5,0, pH 6,0 et pH 6,9 préconisés par WEITKAMP nous paraissent être suffisants pour étiqueter un nouveau type. Néanmoins, afin d'éviter une étude comparative nécessitant plusieurs échantillons sériques déjà répertoriés, une cotation chiffrée ne devrait être adoptée que dans la mesure où elle est définie de façon très précise. Chaque variante devrait ainsi recevoir la même cotation chiffrée dans diverses expériences. Nous constatons en effet que les résultats donnés par LAU et Coll, dans leur étude faite en 1972 sur les bisalbuminémies de type lent, diffèrent dans leur expression chiffrée bien qu'il s'agisse de variantes identiques (exemple: Alb. Paris = 12-5,5-2, mais pour WEITKAMP, Alb. Paris = 2-2-5).

Dans un deuxième temps, les propriétés de liaison des fractions albuminémiques ou d'autres systèmes électrophorétiques pourraient aider à préciser les variantes.

- III - PARTICULARITES PHYSIQUES ET BIOCHIMIQUES DES BISALBUMINEMIES .

LIAISONS A DES SUBSTANCES SPECIFIQUES DE L'ALBUMINE.

Afin de connaître de manière plus précise la nature de la fraction albuminémique anormale l'on étudia son comportement vis-à-vis de diverses substances se liant habituellement à l'albumine et l'on constata que les variantes avaient des propriétés parfois très différentes de la normale.

C'est à propos des liaisons entre fractions albuminémiques et colorants qu'apparurent d'emblée plusieurs anomalies.

- EARLE et coll. (1959), FRANGLEN et coll. (1960) dans des bisalbuminémies de type lent, notèrent une même affinité des deux fractions pour le bleu de bromophénol et l'acide N-tolil -alpha-naphtylamine-B-sulfonique. En 1964, au contraire, TARNOKY citait le cas d'une fraction rapide se liant seule

au bleu de bromophénol. En 1970, le même auteur, dans une étude comparative de huit cas de bisalbuminémie parvenait aux conclusions suivantes: sur acétate de cellulose et sur papier filtre, les fractions lentes fixent moins le bromophénol que la fraction normale. Au contraire, les fractions rapides fixent davantage de bromophénol. Par contre, l'électrophorèse sur gel d'acrylamide ne révèle pas cette irrégularité.

- ISQUIERDO et coll. en 1971 étudièrent le comportement d'une variante Espagnole de type lent, l'Albumine Luarca, vis-à-vis de six colorants dans trois systèmes électrophorétiques différents.

Les colorants utilisés étaient: le bleu de bromophénol, le ponceau S, le vert de bromocrésol à pH 3,9 et à pH 7,35, HABA à pH 7,35.

Aucune fraction ne se révéla sur le gel d'acrylamide. Seule, la fraction normale se fixa sur le bleu de bromophénol. Le ponceau S ne mit en évidence les deux fractions que sur le papier filtre. Le vert de bromocresol se lia aux deux fractions sur acétate de cellulose, tandis que sur papier filtre, il ne révéla que la fraction normale, et seulement à pH 7,35.

- Récemment, en 1972, HOSTY et coll. voulant déterminer la valeur totale de l'albumine pour une autre variante de type lent, se servirent de trois méthodes de coloration et trouvèrent trois résultats différents. La méthode classique par électrophorèse et la méthode par coloration au vert de bromocrésol donnèrent des valeurs de 3,1 et de 3,3. Par contre, l'autoanalyseur technicon, utilisant le colorant HABA donna une valeur de 2,1. HOSTY et Coll. suggérèrent donc l'existence de sites de liaison différents pour les substances HABA et vert de bromocrésol.

D'autres auteurs portèrent leur intérêt sur la liaison

entre albumine et thyroxine.

EARLE et Coll. (1959) trouvèrent que la thyroxine se liait davantage avec la fraction normale d'une bisalbuminémie de type lent.

SARCIONE et Coll. (1962) puis TARNOKY (1964) trouvèrent au contraire une moindre capacité de la thyroxine à se lier avec le composant normal par rapport à des composants de type lent et de type rapide.

LIAISONS A DES SUBSTANCES NON SPECIFIQUES

ARVAN et Coll. (1968) mirent en évidence la possibilité de liaison entre la pénicilline et l'albumine. Il prouva que la prise de pénicilline à haute dose induisait une bisalbuminémie de type rapide mais transitoire.

INFLUENCE DES CONDITIONS DE CONSERVATION SUR LE SERUM.

KOHN remarque le premier l'instabilité d'un sérum bisalbuminémique après conservation prolongée à température ambiante (SCHULTZ et HEREMANS 1966).

ARENDS et Coll. citèrent en 1969 une albumine thermolabile l'albumine WARAO.

Enfin, IZQUIERDO et Coll. en 1971, mirent en évidence que des refroidissements à -20° et que des réchauffements successifs du sérum étudié influaient sur la fraction lente de la bisalbuminémie Luarca au point de la faire apparaître dans la bande électrophorétique normale sans que le taux d'albumine ne change.

SOLUBILITE

EARLE et Coll. (1959) après fractionnement selon la méthode de Cohn, ne trouvèrent pas de différence de solubilité entre les deux composants albuminémiques. De même, aucune anomalie ne fut remarquée après fractionnement par cations détergents.

ULTRACENTRIFUGATION

KNEDEL (1957), EARLE et Coll. (1959), WIEME (1960), SARCIONE (1962) ne purent trouver de dualité de l'albumine à l'ultracentrifugation.

MARGNI en 1970, dans un cas de bisalbuminémie de type lent démontra que les poids moléculaires des fractions sont voisins. Après filtration par SEPHADEX G-200, G-100, G-75, il remarqua en effet un même pic d'évolution pour les deux composants.

COMPORTEMENT DES FRACTIONS ALBUMINEMIQUES DANS DIVERS MILIEUX.

Les divers auteurs s'accordent sur un comportement identique des deux fractions dans les liquides extra vasculaires.

MIESCHER le montre dans le liquide d'ascite en 1960 comme l'avait fait NENNESTIEL et BECH en 1957.

WIEME (1962), MARGNI (1970) le démontrent pour les urines concentrées tandis que BOHLS (1966) le fait pour le liquide céphalorachidien. MARGNI le signale enfin pour la salive (1970).

QUANTITES RELATIVES DES COMPOSANTS ALBUMINEMIQUES.

Le rapport entre les deux composants d'albumine est à peu près constant suivant les auteurs: I/I. Il semble que l'on note le plus souvent une légère prépondérance du composant correspondant à l'albumine normale.

Cependant, la littérature fait part de nombreuses exceptions. Ainsi, KNEDEL cite des rapports de 3/2, de 2/3 et de 2/I, I/2, I/I.

Dans le sérum étudié par GABL et Coll. en 1964, la fraction anormale était de 29 % et la fraction normale de 71 %. Par contre, dans le liquide d'ascite du même patient, la fraction anormale était de 67 % et la normale de 33 %.

Comme on le voit sur le tableau II, la fraction lente des six cas de bisalbuminémie que nous avons mis en évidence représente43 % à 47 % de l'albumine totale.

IMMUNOLOGIE

Des recherches furent effectuées afin de savoir si les fractions albuminémiques anormales étaient immunologiquement différentes.

EARLE ET coll. firent en 1959 les premières expériences pour établir cette différence éventuelle en se servant d'un antisérum au sérum normal dans une étude par immuno-diffusion Son étude mit en évidence des réactions d'identité immunologique entre les trois albumines.

Néanmoins, en 1963, ROBBINS et Coll. suspectèrent une différence immunologique car ils constatèrent que les arcs de précipitation se terminaient par un dédoublement lorsque l'immunoélectrophorèse était pratiquée avec un sérum de bisalbuminémie très dilué. Par contre, il n'y avait pas de dédoublement avec des dilutions semblables de sérum normaux. Ceci fut expliqué par le fait que des arcs de précipitation dédoublés peuvent être observés dans des systèmes antigènes-anticorps lorsque l'anticorps est en grand excès et cette découverte n'est pas la preuve d'une différence immunologique

Les réactions d'identité observés par EARLE et Coll. au moyen d'un antisérum au sérum normal révèle que les fractions anormales n'ont perdu aucun des déterminants antigéniques de l'albumine normale.

PAYNE et DICKINSON, en 1967, utilisèrent dans leur étude immunologique non seulement des antisérums obtenus à partir de sujets normaux mais aussi des antisérums formés à partir de sujets porteurs de bisalbuminémie. Là aussi les composants des sujets affectés ne révélèrent pas d'anomalie. Les deux fractions albuminémiques anormales n'ont donc perdu ni gagné

aucun déterminant antigénique par rapport à l'albumine normale.

Toutes les recherches effectuées jusqu'à ce jour, ont observé l'identité immunologique des deux composants, soit par immunoélectrophorèse, soit immunodiffusion selon OUCHTERLOUNY

En fait, si dans l'immunodiffusion, les deux albumines réagissent d'une manière identique par rapport à une albumine humaine normale, l'immunoélectrophorèse nous laisse voir un arc de précipitation décalé, plutôt élargi et ondulé en son milieu, réalisant un aspect en double dôme.

IV - DECOUVERTE D'UNE LIAISON ENTRE LES FACTEURS "PARAALBUMINEMIE" et "Gc type".

Après avoir mis en évidence la nature héréditaire de certaines bisalbuminémies (contrairement aux bisalbuminémies transitoires), certains auteurs essayèrent de démontrer une éventuelle liaison entre le facteur bisalbuminémie et d'autres facteurs chez l'homme.

LIAISON ENTRE FACTEURS, ou "LINKAGE"

Nous savons que les caractères ou facteurs héréditaires sont conditionnés par les gènes portés par les chromosomes et que lors de chaque méiose, les crossing-over vont modifier la position des gènes sur la carte chromosomique. Il en résulte un brassage génétique et donc un brassage des facteurs à chaque génération.

Néanmoins, l'on remarqua que deux facteurs restaient parfois associés à travers plusieurs générations malgré le brassage génétique.

Ceci fut expliqué par le fait que si deux gènes sont très près l'un de l'autre sur la carte chromosomique, ils auront peu de chances d'être séparés lors des crossing-over (si l'on bat un jeu de cartes, deux cartes qui se côtoient aurons plus de mal à être séparées que si elles sont éloignées). On

pourra alors noter une liaison entre les caractères ou facteurs dépendant des gènes associés.

Il est certain qu'il existe très peu de liaisons autosomiques entre facteurs chez l'homme.

Les trois premières liaisons décrites,actuellement bien définies sont:

- Groupe sanguin LUTHERAN et SECRETOR (MOHR 1951)
- Rh et elliptocytose (CHALMERS et LOWLER 1953)
- ABO et hippocratisme (RENWICK et LOWLER 1955).

Depuis, d'autres liaisons ont été proposées:

CEPPELLINI, en 1959, BOYER et Coll. en 1963, ont suggéré une liaison pour les hémoglobines Béta et Gamma.NEEL (1961) PEARSON et MOORE (1965) ont étudié une liaison entre certaines anomalies et l'hémoglobine.

Citons en outre:

- Une grande probabilité de liaison entre la cataracte congénitale et le groupe sanguin Dufy (RENWICK et LOWLER 1963).
- Une liaison entre xéroderma pigmentosum et les groupes ABO (EL HEFNAVI et Coll. 1965).
- Une liaison entre transferrine et sérum cholinestérase E_I (ROBSON 1966).

LIAISON ENTRE LES FACTEURS "PARAALBUMINEMIE" et"Gc TYPE "

En 1961, COOKE et Coll. étudièrent les premiers la possibilité de liaison entre le gène responsable de la bisalbuminémie et un autre gène éventuel. Ils ne purent cependant établir aucune liaison avec "... aucune autre protéine plasmatique contrôlée génétiquement... ni avec aucun système sanguin ou salivaire commun...". Toutefois, ils ne précisaient pas les systèmes examinés ni le nombre d'individus sur lesquels avait été réalisée leur étude.

Néanmoins, en 1966, WEITKAMP et RUCKNAGEL suggérèrent l'existence d'une liaison entre les locus de l'albumine sérique humaine et de la protéine Gc grâce à deux familles porteuses d'une bisalbuminémie de type lent.

La protéine Gc ("group specific component") est une protéine spécifique découverte par HIRSCHFELD en 1960. Cette protéine migre dans la région des alpha globulines sur électrophorèse en gel d'agarose et sur papier tandis qu'on la retrouve dans la région des post-albumines sur électrophorèse en gel d'amidon.

Il en existe trois phénotypes habituels: les phénotypes Gc I-I, Gc 2-2, Gc I-2, dépendant de deux gènes Gc^{I} Gc^{2} situés sur un locus autosomique. D'autres rares phénotypes sont également connus.

C'est par méthode statistique qu'une liaison entre deux facteurs est démontrée. L'on se sert du taux de fréquence des recombinants dans les familles représentatives étudiées pour déduirel'existence de cette liaison. Pour qu'une liaison entre deux facteurs puisse être acceptée; il faut en effet très peu de recombinants, c'est-à-dire de sujets parentaux chez lesquels l'association des facteurs étudiés n'est plus normalement présente.

Ainsi, dans sa première expérience, WEITKAMP trouvait un seul recombinant pour 65 non recombinants.

Depuis 1966, la liaison albumine -Gc a suscité plusieurs études à partir de familles porteuses de types différents de bisalbuminémie.

- En 1967, KAARSALO et Coll. mirent en évidence cette liaison en utilisant des familles d'Indiens Naskapi et Montagniais de la Péninsule du Labrador (Province de Québec) porteuses d'une bisalbuminémie de type rapide. Les phénotypes de l'albumine furent déterminés par électrophorèse en gel d'amidon avec un système de tampons discontinu. Les Gc types

furent déterminés par la méthode de HIRSCHFELD utilisant l'électrophorèse en gel d'agarose. Ils utilisèrent des antisérums fournis par l'Institut Pasteur pour les premiers typages Gc et les résultats douteux furent retypés avec un antisérum de cheval BEHRINGWERKE (Marburg). La possibilité de liaison fut étudiée selon des méthodes statistiques analytiques suivant les théories préconisées par SMITH, FINNEY, PENROSE et MOHR.

Dans les populations que KAARSALO étudia, il trouva toujours la variante Gc^{I} associée avec l'albumine NASKAPI. Sur 330 individus examinés, il ne trouva que12 phénotypes Gc 2-2 tandis qu'il dénombra 75 albumines NASKAPI, soit une probabilité de moins de 1,2 % de rencontrer les deux caractères ensemble.

- En 1968, WEITKAMP étudia la possibilité d'une liaison entre les locus Gc et un locus identifié par la mise en évidence d'une protéine plasmatique inhabituelle chez une famille décrite par FRASER. Cette protéine, bien qu'antigénétiquement similaire à l'albumine normale, migrait plus lentement sur électrophorèse en gel d'amidon. Ce phénotype inhabituel fut alors attribué à une concentration élevée d'une albumine dimérisée. Calculant par méthode statistique de probabilité la possibilité d'une liaison Gc-albumine chez les membres représentatifs de la famille étudiée, WEITKAMP conclut à l'existence de cette liaison avec 95 % de chance que la fraction de recombinaison soit inférieure à 15. Par ailleurs, les résultats obtenus grâce à cette famille ne mirent pas en évidence une fraction de recombinaison différente de celle des familles étudiées pour d'autres types d'albumine (WEITKAMP 1966, KAARSALO 1967).

- En 1969 IAU et Coll. découvrirent une nouvelle variante lente de l'albumine sérique chez les membres d'une famille d'origine Irlandaise du Faubourg de Gainesville en Floride. Ces auteurs démontrèrent qu'il s'agissait d'une nouvelle

variante et s'intéressèrent également à une éventuelle liaison Gc-albumine. Ils déterminèrent aussi les phénotypes pour les groupes sanguins ABO, MNS, Rh, P_I, Kell; Kidd; Duffy en plus des types Gc et calculèrent les liaisons génétiques grâce aux méthodes de FISHER-FINNEY et de HALDANE-MORTON-SMITH. L'étude s'effectua sur 75 individus dont 10 hétérozygotes pour l'albumine Gainesville.

Tous les sujets porteurs d'albumine Gainesville avaient les Gc types 2-1 ou 2-2 et tous les sujets de type Gc I-I étaient homozygotes pour l'albumine normale.

LAU et Coll. mirent donc en évidence une liaison albumine-Gc_2 alors que l'albumine Naskapi étudiée par WEITKAMP était liée à Gc_I. Les résultats furent négatifs pour les divers groupes sanguins étudiés.

- En 1969, WEITKAMP et Coll. firent l'étude comparative des variantes d'albumine sérique dans 19 familles sans lien de parenté. Ils déterminèrent les Gc types par immunoélectrophorèse sur plaque d'agarose dans les conditions décrites par HIRSCHFELD avec de l'antisérum de lapin.

Les auteurs constatèrent: les variantes très lentes sont associées avec les trois phénotypes Gc usuels. Par contre les variantes rapides sont associées avec les types Gc I-I et Gc 2-I.

L'association entre Gc^2 et le gène "albumine très lente" ne se révèle donc pas ici obligatoire puisqu'on y trouve des homozygotes pour Gc^I et Gc^2. De même, si la supposition de l'allélisme est étendue aux "variantes très rapides" ces variantes peuvent se révéler couplées soit avec l'allèle Gc^2 soit avec l'allèle Gc^I.

Le fait de trouver une liaison entre les gènes responsables des variantes de paraalbuminémie et ceux dont dépendent les Gc types peut ainsi servir à déterminer les relations entre une nouvelle variante et celles déjà décrites.

De plus, la découverte d'une liaison entre deux gènes permet d'établir dans un premier temps la distance entre ces deux gènes et, dans un second temps, la carte du chromosome intéressé.

On admet en effet que si dans un échantillon parental où deux facteurs sont liés, il y a recombinaison (dans ce cas les deux facteurs ne sont pas associés chez un même individu) dans 5 % des cas par exemple, la distance entre les deux gènes est de 5 unités. L'unité de mesure entre deux gènes est donc le taux de fréquence des recombinants. Il est facile d'en déduire que plus le nombre de liaisons entre facteurs sera grand, plus la carte du chromosome intéressé sera précise.

A titre d'exemple, citons le cas étudié par KAARSALO et Coll. en 1967: Outre la liaison albumine-Gc ils suggérèrent une liaison entre les gènes de l'albumine et ceux des groupes ABC. Nous avons vu plus haut que d'autres auteurs ont mis en évidence d'une part une liaison entre les groupes ABO et xéroderma pigmentosum, et d'autre part, une liaison entre les groupes ABO et le syndrome hippocratisme.

Ces auteurs trouvèrent une fréquence de recombinants égale à 25 %. La liaison albumine-ABO aurait fait du chromosome concerné l'autosome humain dont on aurait eu la meilleure carte, mais malheureusement d'autres recherches ne purent la démontrer avec certitude.

Les méthodes statistiques analytiques permettent actuellement de fixer avec confiance la distance entre deux gènes.

- Deux études très importantes réalisées par WEITKAMP en 1970 et par BOWEN en 1971 ont permis de préciser la distance entre les gènes de l'albumine et de la protéine Gc sur la carte chromosomique.

Ainsi WEITKAMP analysa par ordinateur les liaisons albu-

mines-Gc dans vingt et une familles porteuses de paraalbuminémie parmi lesquelles six variantes purent être différenciées par électrophorèse.

WEITKAMP ne put mettre en évidence une hétérogénéité de la fraction de recombinaison pour les six variantes et estima la distance entre les locus de l'albumine et de la protéine Gc à 2,3 centimorgans avec des limites de 0,8 et 4,7, ceci avec une probabilité de 95 % (Morgan = unité de mesure de la carte chromosomique, du nom du biologiste Américain prix Nobel 1933).

- BOWEN étudiant le polymorphisme des protéines sériques chez les Indiens de l'Ouest du Canada, analysa également par les mêmes méthodes la possibilité de liaison Gc-albumine. Lorsque les trois familles représentatives sont ajoutées aux vingt et une familles de WEITKAMP et qu'elles sont à nouveau analysées par ordinateur, la distance la mieux estimée sur la carte chromosomique entre les deux gènes est de 2,5 centimorgans, ceci avec des limites de 0,9 et 5 centimorgans à 95 %.

TROISIEME PARTIE

-:-

I) Théories expliquant les différentes mobilités électrophorétiques des bisalbuminémies d'origine génétique.

II) Bisalbuminémies transitoires.

III) Incidences pathologiques des bisalbuminémies.

IV) Quelques aspects scientifiques utilitaires des bisalbuminémies.

I - THEORIES EXPLIQUANT LES DIFFERENTES MOBILITES ELECTROPHORETIQUES DES PARAALBUMINEMIES D'ORIGINE GENETIQUE

Nous savons que la mobilité électrophorétique à pH donné d'un composant protéique est fonction de la charge électrique totale de ce composant . Ainsi, la fraction anormale d'une bisalbuminémie ayant une mobilité différente de la fraction normale, celle-ci aura donc une charge électrique supérieure ou inférieure à l'albumine normale suivant qu'il s'agit d'un type rapide ou d'un type lent de bisalbuminémie. Cette charge électrique dépendra des radicaux de la molécule qui peuvent se lier aux ions H^+.

- C'est GITLIN qui, en 1959, dans une étude portant sur 25 membres d'une famille d'origine Norvégienne porteuse d'une bisalbuminémie de type lent, proposa le premier une théorie expliquant la différence de charge électrique entre les deux composants albuminémiques.

Il démontra que la charge électrique dépendait des radicaux suivants:

- les aminoradicaux des résidus lysine,
- les radicaux libres sulfhydryl,
- les radicaux hydroxyphénoliques des résidus tyrosine.

Le pH se modifiant, il se produit des variations d'ionisation dûes à ces radicaux des fractions albuminémiques et ces variations modifient la charge électrique et donc la mobilité de ces fractions. Les résultats obtenus par ces expériences permirent en outre à GITLIN de suggérer que ces variations étaient dûes à une substitution des résidus tyrosine

cysteine ou lysine dans l'albumine anormale par un nombre égal de résidus carboxyl dans l'albumine normale.

En 1961, GITLIN poursuivant son étude hydrolysa par la trypsine et la chymotrypsine deux sérums porteurs de bisalbuminémie de type lent. Les peptides ainsi isolés furent séparés par électrophorèse sur papier suivie de chromotographie. Il remarqua qu'une des deux fractions, celle de mobilité identique à la normale (A) avait le même aspect que l'albumine normale.

La chymotrypsine mettait en évidence à partir de l'autre fraction (B) un peptide anormal, tandis que la trypsine révélait deux peptides anormaux. Il étudia la charge électrique des deux fractions albuminémiques à divers pH, soit dans diverses conditions d'ionisation. Ceci lui permit de conclure qu'un résidu lysine anormal est présent dans la fraction lente (B) remplaçant un autre résidu amino acide dans la fraction (A) albumine normale. De plus la fraction normale contient très probablement un radical carboxyl libre.

- TARNOKY proposa en 1966 une autre théorie.

Pour cet auteur, le peptide anormal de la bisalbuminémie altérerait l'état d'équilibre d'une réaction d'isomérisation entre deux états de la molécule d'albumine. En effet, FOSTER (1960), partant du principe qu'à pH neutre la molécule d'albumine se trouve sous la forme N, décrit une forme F, de mobilité électrophorétique plus grande sous l'influence d'un pH acide et propose la réaction d'équilibre : $N + X H^{+} \longleftrightarrow F$. Selon TARNOKY l'altération de cet état d'équilibre par le peptide anormal expliquerait d'une part la mobilité différente des deux fractions albuminémiques à un pH voisin de la normale et d'autre part la capacité différente de ces deux fractions à se lier avec des substances diverses (colorants thyroxine, etc?..).

- Actuellement l'opinion générale s'accorde à penser que l

les variations des mobilités électrophorétiques des paraalbuminémies d'origine génétique relèvent directement de la structure moléculaire de celles-ci. Un changement dans la séquence des acides aminés de l'albumine modifie les radicaux dont l'ionisation à divers pH engendre une mobilité électrophorétique déterminée.

Les différents types électrophorétiques sont donc expliqués par des substitutions diverses d'acides aminés, donc par des séquences génétiques variables.

- BERNINI et VENTRUTO, en Mars 1972, essayèrent de déterminer le nombre possible de variantes albuminémiques génétiquement déterminées. En effet, la molécule d'albumine est constituée d'une chaîne polypeptidique de 610 amino acides codifiée au niveau de l'ADN par 1830 paires de nucléotides. Etant donné que chaque nucléotide d'un triplet peut être substitué par un autre des trois nucléotides restant, le nombre de mutations possibles se monte à: 1830 x 3 = 5490. Néanmoins, BERNINI démontra que 70 % seulement des mutations totales provoquent une substitution d'un amino acide par un autre à un point déterminé de la chaîne peptidique.

Effectivement 25 % environ des mutations ne provoquent pas de changement dans la structure primaire de la protéine à cause de la dégénération du code génétique. Il faut y ajouter les 2 à 4 % des cas où la mutation donne lieu à la formation d'un triplet qui n'est codifiable par aucun amino acide. Une autre petite fraction du pourcentage total de mutations est représentée par les remaniements de la structure primaire de l'ADN, consistant surtout en délation ou en duplication.

Cependant, toutes les substitutions ne provoquent pas une modification de la mobilité électrophorétique, critère le plus communément adopté pour définir les différents types de paraalbuminémies.

Les auteurs, admettant toutefois que seulement 15 % de

toutes les mutations possibles donneront naissance à une nouvelle variante électrophorétique fixent le nombre de fractions albuminémiques anormales distinctes, à au moins 600.

On peut donc prévoir que deux variantes de même mobilité électrophorétique, trouvées dans des populations différentes, seront caractérisées par une substitution d'acides aminés soit différente, soit du même type, mais placée à un autre endroit sur la chaîne d'acides aminés.

II - BISALBUMINEMIES TRANSITOIRES.

A - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE ET TYPE DE LA BISALBUMINEMIE.

A l'opposé des bisalbuminémies permanentes d'origine génétique, il existe des cas où la découverte de deux pics électrophorétiques n'est constatée que de façon transitoire.

Ainsi le premier cas décrit par SCHEURLEN en 1955 apparut comme une bisalbuminémie transitoire de type rapide, celle-ci ne se révélant qu'en période de décompensation diabétique bien que WHURMANN la décrivit comme permanente quelques années plus tard chez la malade.

De même GABL et HUBER en 1964 citèrent le cas curieux d'un enfant de onze mois porteur d'une ascite et chez lequel une électrophorèse mit en évidence une bisalbuminémie de type rapide. Celle-ci disparut totalement lorsque l'état de l'enfant s'améliora. On ne trouva pas de bisalbuminémie chez les parents explorés.

ARVAN et Coll. en 1968 notèrent chez plusieurs malades traités par antibiothérapie une bisalbuminémie de type rapide, transitoire, provoquée par la prise de pénicilline et de céphalotine par voie intraveineuse à haute dose. Ce phénomène fut retrouvé dans des expériences in vitro utili-

sant des sérums normaux et des sérums porteurs de bisalbuminémies héréditaires de type lent ou de type rapide. Dans ce dernier cas, on constate un élargissement des bandes électrophorétiques correspondant aux deux fractions albuminémiques Cet élargissement se fait vers l'anode comme cela fut initialement constaté pour les sérums normaux:

STOODLEY en 1970 remarqua également cette anomalie de façon transitoire chez un patient porteur d'une pancréatite avec hyper-amylasémie.

Il faut en rapprocher la publication récente faite par SHASHATY en 1972 sur deux sujets de race noire, également porteurs de pancréatite avec hyperamylasémie. Il s'agissait aussi de bisalbuminémies acquises et transitoires, l'anomalie disparaissant avec l'amélioration clinique de l'état des deux malades et la baisse du taux de leur amylasémie.

Il est à noter que tous les cas de bisalbuminémies transitoires cités dans la littérature concernent tous les bisalbuminémies de type rapide.

B - CAUSES DES BISALBUMINEMIES TRANSITOIRES

Afin d'expliquer le caractère transitoire de certains cas de paraalbuminémie plusieurs théories ont été proposées.

- Dans un premier temps, on pensa qu'une bisalbuminémie transitoire pouvait refléter l'activation momentanée d'un gène peu pénétrant conditionnant la synthèse d'une variante albuminémique produite normalement en quantité non perceptible (SCHULTZE et HEREMANS, 1966). Mais ceci ne put être affirmé.

- Par contre, nous pouvons constater que tous les cas connus de bisalbuminémie transitoire concernent des patients souffrant de gros troubles métaboliques au moment où le phénomène apparaît. On peut donc suggérer un rapport entre ces

troubles métaboliques et l'apparition d'une bisalbuminémie d'autant que la bisalbuminémie disparaissait avec l'amélioration clinique de l'état des malades intéressés. Nous connaissons par ailleurs le rôle de l'albumine dans le transport des métabolites. Ainsi la bilirubine, l'urobilinogène, les acides gras, les acides biliaires peuvent présenter dans la pathologie des concentrations tellement élevées qu'elles peuvent modifier de façon perceptible une propriété de l'albumine sérique et varier sensiblement sa mobilité.

- Un autre argument se montre en faveur de l'explication des bisalbuminémies transitoires par le transport de métabolites divers: en effet ARVAN en 1968 étudia le rapport entre la prise de pénicilline à haute dose et l'apparition d'une bisalbuminémie de type rapide transitoire. Outre le fait que la bisalbuménie était directement fonction des quantités de pénicilline administrée, ARVAN démontra que dans ce cas la mobilité électrophorétique accélérée était due vraisemblablement à une liaison entre radicaux Σ-amino des résidus lysine et le radical carbamyl du cycle β-lactamique de la pénicilline, liaison transitoire. Le radical carboxylique de la pénicilline augmente la charge négative de la molécule et il en résulte une mobilité électrophorétique plus grande. Nous pouvons en rapprocher l'étude faite en 1961 par LEVINE et OVARY rapportant un changement dans la mobilité électrophorétique des Gamma globulines dûes à la conjugaison du radical benzylpéniciloyl avec cette protéine.

III - INCIDENCES PATHOLOGIQUES

A) Dans les paraalbuminémies héréditaires

Bien que l'association possible des variantes albuminémiques avec une pathologie clinique et biochimique déterminée soit actuellement encore sous active investigation, quelques hypothèses peuvent être néanmoins avancées.

En pathologie, les bisalbuminémies ont été découvertes au cours de conditions morbides les plus variables comme le diabète (SCHEURLEN), l'hépatite (KNEDEL), l'agranulomatose de WEGENER (SARCIONE et Coll.) l'acrocyanose (FRANGLEN).

Le caractère fortuit d'une telle rencontre a été démontré par le fait que cette anomalie demeure à la guérison de la maladie interférente ou par l'absence de tableau morbide chez les autres individus de la famille porteuse de l'anomalie.

Même dans la famille décrite par FRANGLEN et Coll. (1960) où l'acrocyanose était un caractère familial, aucun individu ne se révéla porteur à la fois d'une bisalbuminémie et d'une acrocyanose.

Au point de vue biochimique, EARLE et Coll. (1959), TARNOKY et LESTAS (1964) citèrent des taux élevés de cholestérol chez les individus porteurs de bisalbuminémie qu'ils avaient étudiés. Toutefois cette association ne fut pas constatée ailleurs. L'opinion générale veut qu'aucune anomalie clinique et biochimique ne soit associée aux bisalbuminémies héréditaires.

- Dans notre étude, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à une éventuelle pathologie associée des immunoglobulines. Nous avons à cet effet pratiqué un dosage des IgG, IgA, IgM, chez tous les sujets testés. Néanmoins , notre famille ne révéla aucune anomalie significative des Immunoglobulines pouvant être associée à la bisalbuminémie de type lent et héréditaire que nous avons mise en évidence (Tableau n° 3)

B) - Dans les paraalbuminémies transitoires.

Dans ce cas la bisalbuminémie est davantage le reflet que la cause des gros désordres métaboliques au cours desquelles elle a pu être constatée. En effet, celle-ci apparaît et régresse parallèlement aux perturbations cliniques et biocliniques.

TABLEAU III

NOMS	AGE	GAMMA GLOBULINES	IgG	IgA	IgM
Gr. Marcel	41 ans	19	1376	848	568
Gr. Jean-François	17 ans	10,5	1083	164	178
Gr. Jean-Michel	12 ans	10	1062	184	218
Gr. Jean	27 ans	10	1370	282	210
Gr. Luc	11 ans	7,5	824	157	121
Ma. Andrée	33 ans	11	969	412	202

Nota: - Le dosage des Immunoglobulines est effectué selon la technique de Mancini.

Résultats normaux: - IgG 600 à 1560 mg/100ml
- IgA 200 à 495 mg/100ml
- IgM 57 à 195 mg/100ml

- La discordance entre les résultats des dosages des Gamma globulines totales et ceux des IgG, IgA, IgM, est dûe aux techniques de dosage respectivement utilisées.

IV - QUELQUES ASPECTS SCIENTIFIQUES UTILITAIRES DES BISALBUMINEMIES.

- La recherche anthropologique bénéficie de la découverte d'une bisalbuminémie héréditaire. Comme le soulignait TARNOKY en 1969 une telle anomalie est un argument de valeur dans la caractérisation biologique d'un groupe humain.

C'est au cours de vastes études génétiques sur des tribus Indiennes qu'ont été découvertes diverses variantes albuminémiques spécifiques (Albumine Naskapi au Canada, Albumine Mexico au Mexique, Albumine Maku au Brésil, Albumine Warao au Vénézuela...). Ces variantes albuminémiques, au même titre que d'autres caractères génétiques éventuellement étudiés dans ces populations (tels l'haptoglobine, la transferrine, la

cholinestérase, les Gc types...); permettent alors de les mieux définir et de mettre en évidence des mélanges possibles entre races, groupes ethniques, etc...

Nous savons, en outre, que la découverte de liaisons entre facteurs comme celle mise en évidence entre les facteurs "bisalbuminémie" et "Gc types", est d'un intérêt fondamental dans l'établissement de cartes chromosomiques.

- Par ailleurs, bien que la signification clinique des bisalbuminémies transitoires ne soit encore connue, celles qui sont provoquées par des substances médicamenteuses peuvent être mises sur le compte de l'éffet thérapeutique ou de la toxicité médicamenteuse et, en tant que témoins, elles peuvent pourvoir à leur étude.

CONCLUSIONS

-:-

Nous avons rapporté nos observations à propos de six cas de bisalbuminémie découverts dans une famille de vingt huit membres, après avoir trouvé de façon fortuite un dédoublement de l'albumine sérique chez un malade hospitalisé dans le service de médecine générale du Dr. J.M. Le Bozec, à l'hôpital de Mantes la Jolie.

Nos six cas concernent des bisalbuminémies de type lent où l'on constate un dédoublement électrophorétique caractérisé par la présence d'une fraction albuminémique de mobilité normale et une fraction de mobilité plus lente.

Ces six cas de bisalbuminémie, portant à dix neuf le nombre de cas observés en France et à trois le nombre de familles étudiées, nous ont incités à faire cette étude générale dont nous retiendrons pour conclure, les points suivants:

- Les bisalbuminémies héréditaires que nous avons observées ne forment qu'un chapitre de ce que l'on pourrait appeler les "para-albuminémies". En effet, si le terme "bisalbuminémie" sous-entend deux pics ou bandes électrophorétiques, soit un état hétérozygote pour deux allèles co-dominants, il existe cependant des états homozygotes où l'on constate qu'un seul pic ou une seule bande électrophorétique.

- La bisalbuminémie a été découverte dans les groupes raciaux suivants: Caucasien, Négroide, Indien, Mongoloide. Sa fréquence est variable, allant de 25 % des individus dans une

tribu Indienne Nord Américaine, à I cas sur plusieurs milliers en Europe.

- Les bisalbuminémies héréditaires sont dûes à des mutations comparables à celles dont résultent les variantes, répertoriées durant ces vingt cinq dernières années, de la transferrine, de la Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase, de l'haptoglobine, ou de l'hémoglobine.

- La bisalbuminémie peut passer inaperçue dès son stade de mise en évidence. L'électrophorèse sur acétate de cellulose semble être le meilleur support pour la révéler, à pH 8,6.

- Il existe deux grands types de bisalbuminémie: les types "lent" et "rapide" caractérisés par une mobilité électrophorétique de la fraction anormale moindre ou plus grande par rapport à la fraction normale. Des études électrophorétiques comparatives effectuées à partir de sérums bisalbuminémiques connus, ont permis de différencier actuellement au moins quatre sous-types rapides et huit sous-types lents.

- Les différentes méthodes électrophorétiques ne peuvent qu'établir la non identité de deux variantes. L'identité de deux variantes ne pourra être admise qu'après mise en évidence des structures moléculaires de celles-ci, ce qui n'a pas encore pu être réalisé.

- Afin de préciser si une nouvelle variante appartient ou non aux divers types et sous-types déjà répertoriés, il paraît nécessaire d'adopter une batterie de tests définis de façon très précise.

- Les bisalbuminémies héréditaires sont dûes à des mutations donc à des changements dans la séquence des acides aminés (substitution) de la molécule albuminémique anormale. Cette modification de structure moléculaire peut provoquer un changement dans le comportement physico-chimique des variantes.

- Il n'y a pas de différence immunologique entre l'albumi-

ne normale et l'albumine anormale.

- Il existe une liaison génétique entre les facteurs "bisalbuminémie" et "Gc types".

- Des bisalbuminémies non héréditaires sont connues. Elles sont transitoires. Des cas ont été décrits comme évoluant parallèlement à de gros désordres métaboliques dont ils semblent relever. D'autres bisalbuminémies transitoires ont été attribuées à la prise de pénicilline et de céphalotine à haute dose.

- L'opinion générale veut que la bisalbuminémie n'ait pas d'incidence pathologique.

-:-

Vu :
Le Président :

Signé : M. CACHIN

Vu :
Le Doyen :

Signé : F. DELBARRE

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

ADAMS MS.
Genetic diversity in serum albumin.
J.Med. Genet. 3: 198-202, 1966

ADNER Pl. and REDFORS A.
Afemily with 2 Serum-albumins fractions, distinguishable et electrophoresis (bisalbuminemia)
Nord. Med . 65: 623-625, 1961

ARENOS T.
Frecuencia de hemoglobines anormales en poblaciones humanas surremericanes.
Acta.Cient.Venez. supplI. I, 46, 1963

ARENOS T. et Coll.
Albumin WARAO: New type of human Alloalbuminemia
Blood, Vol. 33 N°3, p.414-420, March 1969.

ARVAN Da. , BLUMBERG Bs., MELARTIN L.
Transient bisalbuminemia induced by drugs.
Clinica, Chimica. Acta, 22: 211-218, Oct.1968.

BARBAREE JM., DECKEN WJ.
Studies on a fast-migrating bisalbumin (ENG)
Bioch. Med. 5: 181-187, June 1971

BELL W.F., NICHOLSON S.F. et THOMPSON Z.R.
Bisalbuminemia of the fast type with a homozygote.
Clin. Chim. Acta, 15, 247, 1967.

BERNINI LF., VENTURO V.
Biochemical study of bisalbinemia (ITA.)
Minerva Medica, 63: 1307-1315, 24 Mars 1972

BJORKAUG A., AARES ED.
Bisalbuminemia - Alloalbuminemia (NOR.)
Nord. Med. 83: 331-333, 12 Mars 1970

BLUMBERG BS., KAARSALO E. et MELARTIN L.
Autosomal linkage between albumin and Gc loci.
Clin. Res. 14, 481, 1966.

BLUMBERG BS., MARTIN JR. et MELARTIN L.
Alloalbuminemia. Albumin Naskapi in Indians of Ungavu.
J. Amer. Med. Asso. 203,180, 1968.

BOHLS SW. et al.
Manifestation of bisalbumin in serum and cerebrospinal fluid.
Dis. New.Syst. é7: 727-728, Nov. 1968

BONAZZI L.
On a rare genetic variation of plasma albumin: bisalbuminemia
Clin. Chim.Acta., 20 : 362-368, May 1968

BONAZZI L.
Further contribuation to the studyof bisalbuminemia and paralbumin.
Fracastro, 61: 530-538, Sept-Oct.1968

BONAZZI L.
On an unusual genetic variation of plasmatic albumin
Minerva Medica, 59: 4528-4538, 24 Oct.1968

BoWEN P. , O CALLAGNAN F., LEES CS.
Serum protein polymorphisme in Indian of Western Canada. Gene frequencies and data on Gc-albumin linkage (ENG).
Hum.Hered. 21: 242-253, 1971.

BOWERS KL.
Bisalbumin: a fast moving variant.
Amer.J.Med.Technol. 37: 415-418, Oct.1971

BRAEND M. et al.
Albumin and Transferrin variants in Norwegian
Hereditas (Lund), 53: 137-142, 1965

BRZEZINSKI A., SADOVSKY E., SHAFRIR E.
Protein composition of early amniotic fluid and fetal serum with a case of bisalbuminemia
Am.J.Obstet.Gynec. 89, 488, I964

BUJAL F. et al.
Double albuminemia. Arare abnormality
New Istambul.Contrib.Clin.Sci. 8: 102-105, 1965.

CANELLA G., CALDERA L., MARCHI C.
On a case of bisalbuminemia, rare genetic variation of Human Albumin (ITA.).
Fracastro 64: 242-246, Jul-Aug. 1971

CIMINO R., DINI E.
"Studio di una famiglia con bisalbuminemia"
Il Progresso Medico, 26, 411, 1970.

CLEVE H. and BEARN AG.
Studies of the group specific component of human serum
Gene frequencies in several populations.
Am. J.Hum.Genet. 13: 372-378, 1961

CLEVE H., KIRK RL., PARKER WC, BEARN AG., SCHACHT LE.
KLEINMAN H., and NORSFALL WR.
Two genetic varaints of the group specific component of human serum. Gc Chippewa et Gc Aborigine.
Am. J.Hum.Genet. 15: 368-379, 1963

COOKE KB., CLEGHORN TE., and LOCKEY E.
Biochem.J. 81, 39 P. 1961

DAGENAIS-PERUSSE P., BOUZIANE N., BARIL E., CARLE R., MACHOCA J.P. et DEL VALLE M.
Bisalbuminémie congénitale.
Annales Pédiatrie, N° I, P. 58-60, 2-1-1970.

DRACHMANN O., HARBOE NM., SOENDSEN PJ. and JOHNSEN TS.
Bis or Paralbuminemia
A genetic alteration in plasma albumin.
Dan. Med.Bull. 12: 74-79, 1965

EARLE DP., HOTT MP., SCHMID K. et GITLIN D.
An unique human serum albumin transmitted genetically
Trans.Ass.Amer. Phys. 71, 69, 1958.

EARLE DP., HUTT MP., SCHMIDT K. and GITLIN D.
Observations on double albumin: a genetically transmitted serum protein abnormaly.
J. Clin. Invest. 38: 1412, 1959.

EFREMOV G., BRAEND M.
"Serum albumin: polymorphism in man".
Science, 146, 1679, 1964

EMANUELI G. et coll.
Bisalbuminemia of the fasttype. Observation about a new family
Acta.Hematol.Basel, 44: 246-250, 1970.

FATEHAMMOGNADAM A., EISENBURG J., LAMERZ R.
Alloalbuminemia (Double Albuminemia)(Ger.)
Klin.Wschr. 47: 976-984, 15 Sept. 1969.

FINE JM.
Les allotypes de l'albumine humaine. Etude de 8 cas de bisalbuminémie observés en France.
Rev.Europ.Etude clin. et Biol. 15: (1) 113-118, 1970.

FINE JM. et ROPARTZ C.
Techniques d'électrophorèse de Zones. Applications à l'étude des proteines sériques.
I Vol. Paris, 1968, La Tourelle Ed.

FRANGLEN G., MARTIN MH., HARGREAVES T., SMITH MJ. et WILLIAMS SI.
Bisalbuminemia . A hereditary albumin abnormality.
Lancet, I, 307, 1960.

FRASER GR., HARRIS H., ROBSON
A new genetically determined plasma protein in man
Lancet, I, 1023, 1959.

FOSTER JF., SOGAMI M., PETERSEN HA., LEONARD WJ.
J. Biol. Chem. 240, 2495, 1965

GABL F. HOBER EG.
Passagere, nicht hereditäre Doffel albuminamie.
Ann. Paediat. (Basel), 202, 81, 1964.

GITLIN D., SCHMIDT K., EARLE DP. et GILVELBER H.
Observations on double albumin. A peptide difference between two genetically determined human serum albumins
J. Clin.Invest. 40, 820, 1961.

HALDANE JBS. and SMITH CAB.
A new estimate of the linkage between the genes for color blindness and hemophilia in men.
Ann. Eugen., 14: 10-31, 1947.

HARRIS H.
"The principles of human biochemical genetis"
Ed.North Holland Publ. Amsterdam 1970.

HESS M., BOETLER R.
Die Doppel albuminamie - in W.W. HITZIG
Die plasmaproteine im der klinishen medizin
Berlin, Gottingen, Herdelberg, Springer 1963

HIRSCHFELD J.
Immunoelectrophoresis: procedure and application to the study of group specific variations in sera.
Sci. Tools; 7, 18, 1960.

HOSTY TA., CAPUTO MJ., HOUENBECK M.
Bisalbuminemia associated with albumin dye binding defect (ENG.)
Clin. Chim.Acta, 36: 579-580, Feb.1972

HSIA, INOUYE
Inborn enos of metabolism.
Year Book, Cihcago, 1968.

IZQUIERDO JM. et Coll.
Bisalbuminemia in a Spanish family: characteristic of the albumin variant.
J. Clin. Pathol. 24: 545-547, Sept. 1971

JOHNSTON FE et al.
Alloalbuminemia in Southwestern United States. Indians. Polymorphism of albumin in Naskapi and albumin Mexico (ENG.)
Hum.Biol. 41: 263-270, May 1969

KAARSALOE E., MELARTIN L. and BLUMBERG BS.
Autosomal linkage between the albumin and Gc loci in humans.
Science, 158: 123-125, 1967

KAWAMURA K., OGAWA A., KAGIYAMA S.
Congenital abnormalities of serum proteins (JAP.)
Saishin Igaku, 24: 1187-1195, Jun.1969

KNEDEL M.
Ober eine neue verihte protein anormalie
Clin.Chim.Acta 3, 72, 1958.

KNEDEL M.
Die doppel albuminemie: eine neue erliche protein anomalie.
Blut. 3, 129, 1957.

KUEPPERS F., HOUAND PV. and WEITKAMP LR.
Albumin Santa Ana: a new inherited variant
Hum/ Hered. 19: 378-384, 1969.

LAU TJ., SONDEMAN, WEITKAMP, AGARWAL, SUTNICK, BLUMBERG, JIMENEZ
Albumin Cartago: a new slow moving alloalbumin
Am.J.Clin.Path. 57: 247-251, Feb.1972

LAU T. , SONDERMAN J. FW., ARGAWAL SS., SUTNICK AE. and BLUMBERG BS.
Genetics of albumin Gainesville, a new variant of human serum albumin.
Nature, 66, 221, 1969.

LAU T.
Genetics of albumin Gainesville.
Anew variant of human serum albumin.
Nature (London) 221: 66-68, 4 Jan. 1969

LAURELL CB. and NILEHN JE.
A new type of inherited serum albumin anomaly
J.Clin.Invest. 45: 1935, 1966.

LETELLIER G.
Bisalbuminémie constitutionnelle et congénitale
Bulletin du corps biochimique de l'hôpital de Québec
3, 17, 1964.

LEVINE et ZOVARY
J. EXPTL. Med. 114, 875, 1961

LISKER R., GOBO L., MORA G.
Distribuation of albumin variants in Indians and non Indians of Mexico. (ENG.)
Am.J.Phys.Anthrop. 35: 119-123, Jul.1971

MACKIE JA., ARVANDA JR., MULLEN JL., JR, RAWNSLEY HM.
Elevated serum alkaline phosphatase levels after the administration of certain preparations of human albumin (ENG.).
Am.J.Surg.121: 57-61, Jan.1971

MAHAUW J., DELCOURT R.
"La réaction de Hanger, le thymol test, la cholestérinémie et le diagramme d'électrophorèse dans les hypothyroïdies chroniques "
Ann.End.Paris, 10, 620, 1949.

MARGNI RA., HEER EE., ACERBO E., HAJOS S., BELIVEAU M., BOBBI ME.
Immunochemical and genetic studies in two bisalbuminemic families.(ENG.)
Clin.Chim.Acta, 29: 219-225, Aug. 1970

MARTIN JP., LEGUEULT TC., ROPARTZ C., MAUZE J., LESCAROUX A. RICHARD A., CHAUVAT D.
Another example of slow albumin. Allotype (ENG.)
Hum.Genet. 13; 320-327, 1971

MELARTIN L. et BLUMBERG BS.
Albumin Naskapi: a new variant of serum albumin.
Science; 153: 1664-1666, Sept.1966

MELARTIN L., BLUMBERG BS. et LISKER R.
Albumin Mexico, a new variant of serum albumin
Nature, 215, 1288, 1967

MELARTIN L.
Albumin polymorphism in man. Studies on albumin variants in North American native populations.
Acta Path. Microbiol. Scand. 191, 1, 1967.

MELARTIN L. et al.
Albumin polymorphism (alb.Naskapi) in Eskimos and Navajos
Nature (LONDON), 218: 787-789, 25 Mai 1968

MIESCHER F.
Neues vorkunmer der verbbaren Doppelalbuminamie
Scweiz.Med.Wochschr. 90, 1273, 1960.

MORALES-MALVA JA., ISRAEL-BUDNICK S., SAPAG-HAGAR M., VALLEGA-MAGASICH A.
Paralbuminuria: paper electrophoresis diagnosis of two albumins in the urine
Clin.Chim.Acta, 17, 393, 1967

NENNSTIEL HJ et BECHT T.
Uber das erbliche Aufreten einer Albumine paltung im Elektrophorese-diagramm.
Klin. Wschr. 35, 689, 1957.

OKITA N., MATSUBAYASHI K., MAKI BAYASHI C., KATO A. et WAKISAKAS.
Two families with double albuminemia (JAP.)
J. Jap. Soc.Interm.Med. May 1970.

PAYNE RB, and DICKINSON JP.
Immunochemical studies on bisalbuminémia
Nature, 215, 536, 1967

POLESKY MF. et al.
Serum albumin polymorphism in Indians of the South Western United States.
Nature, 220: 175-176, Oct.1968

POLESKY HF et al.
Serum albumin polymorphism in North American Indians
Nature, 216: 184-185, Oct.1967

PORTA F., RUFFINI G., PASINO M. et SCHERINI A.
Alloalbuminemia (bisalbuminemia) of the slow type
Minerva Med. 63: 316-1318, Mars 1972

POULIK MD.
"Starch gel electrophoresis in a discontinus system of buffers"
Nature, 180, 1477, 1957

REINSKOV T.
Bisalbuminemia as evidence in a case ofdisputed paternity
Acta Gent. 18: 271-276, 1968

RENWICK JH.
Progress in mapping human autosomes
Brit. Med. Bull., 25: 65-73, 1969

ROBBINS JL., HILL GA., MARCUS S. and CARLQUIST JH.
Paralbuminemia: Paper and cellulose acetate electrophoresis and preliminary immuno-electrophoretic analysis.
J. Lab. Clin. Med., 62: 753-761, 1963

ROSE M. et Coll.
Eine humane serumalbumine variante (Doppelalbuminamie) Auftretem und Exbang in eine Sippe (Berliner Raum)
Human. Genetik, 11: 132-138, 1971

SALFER
Analyt.Biochemistry, 27: I-4, Jan.1969

SANDOR G., MARTIN L., PORSIN M., ROUSSEAU A. et MARTIN R.
A new bisalbuminemic family
Nature, 208, 1222, 1965

SANDOR G., MARTIN L. et MARTIN R.
Bisalbuminémie transitoire liée à un processus morbide
C.R. Soc.Biol. 161, 78, 1965

SARCIONE E.J. et AUNGST C.W.
Studies on bisalbuminemia: binding propreties of the two albumins
Blood, 20, 156, 1962

SARCIONE E.J., AUNGST C.W.
Bisalbuminemia associated with albumin thyroxine binding defect.
Clin. Chim.Acta, 7, 297, 1962

SCHEURLEN P.G.
Uber serumeiweiss veränderungen beim diabetes mellitus
Klin. Wschr. 33, 198, 1955.

SCHNEIDERMAN H. et al.
Albumin Syracuse: a variant demonstrated at acid pH (London)
Nature, 218, 1159-1160, 22 June 1968

SEELIG HP et al.
Familial bisalbuminemia of the slow migration type
Klin. Wschr. 46: 555-556, 15 May 1968

SEELIG R., SEELIG HP.
Serum albumin and electrophoresis of its polymorphy (Ger.)
Dtsch.Med.Wochenschr. 95: 2493-2499, 4 Dec.1970

SHASHATY GG.
Acquired bisalbuminemia with hyperamylasemia
Am.J. Dig.Dis. I: 59-67, Jan. 1972

SMITH I.
Chromatographic and Electrophoretic Techniques
(Cdit. by SMITH I.) second Ed. 2, 217, Heinemann,
London, 1968.

SMITHIES O.
Zone electrophoresis in starch gels: group variants in the serum protein of normal human adults.
Biochem.J. 61, 629, 1955.

STOODLEY BJ.
Pancreatitis with hyperamylasemia and bisalbuminemia
Brit.Med.J., 2: 30-31, 1970

TARNOKY AL. et LESTAS AN.
A new type of bisalbuminemia
Clin. Chim.Acta, 9, 551, 1964

TARNOKY AL. et Coll.
Eight types of bisalbuminemia
Nature, 225: 742-743, 1970

TARNOKY AL. and DOWDING B.
Albumin Kashmir: a new variant and its behaviour on routine analysis
Clin. Chim.Acta, 26: 455-458, Dec.1969

TARNOKY AL.
Varieties of bisalbumineminemia
Proc.of the Ass. of Clin.Bioch. 4, 12, 1966

TERZANI G., NATALIZI G.
Su in caso di bisalbuminemia
Il laboratorio nella diagnosi medica. 9,I, 1966

WEITKAMP LR., FRANGLEN G., ROKALA DA., POLESKY HF., SIMPSON NE., SUNDERMAN F.W. Jr., BELL HE., SAAVE J., LISKER R.,et BOHLS SW.
An electrophoresis comparison of human serum albumin variants: Eight distinguishable types.
Hum. Hered. 19: 159-169, 1969

WEITKAMP LR., CHAGNON MS.
Albumin Maku: a new variant of human serum albumin
Nature, 217, 759, 1968

WEITKAMP LR., SHREFFLER DC., ROBBINS JL., DRACHMANN O., ADNER PL., WIEME RJ., SIMON NM., COOKE KB., SANDOR G., WUHRMANN E., BRAEND M., TARNOKY AL.
An electrophoresis comparison of serum albumin variants from nineteen unrelated families
Acta Genet. 17, 399, 1967

WEITKAMP LR., RUCKNAGEL RL., and GERSHOWITZ H.
Genetic linkage of structural loci for human serum albumin and group spécific component (Gc).
Am.J. Hum.Genet. 18, 559, 1966

WEITKAMP LR. et al.
Albumin Cayemite: a Negro plasma albumin variant
Hum.Genet. 7: 180-182, 1969

WEITKAMP LR., ROBBSON EB., SHREFFLER DC., CORNEY G.
An unusual human serum albumin variant; further data on genetic linkage between loci for human serum albumin and group specific component (Gc)
Am.J.Hum. Genet. 20: 392-397, Jul. 1968.

WEITKAMP LR., RENWICK JH., BERGER J., SHREFFLER DC., DRACHMANN O., WUHRMANN E., BRAEND M., FRANGLEN G.
Additionnal data and summary for albumin-Gc linkage in man (ENG.)
Hum.Hered. 20: I-7, 1970.

WEITKAMP LR., SHREFFLER DC., SAAVE J.
Serum albumin variants in New Guinea indigenes (UINBA)
Vox. Sang. 17: 237-240, 1969

WIEME RJ.
On the presence of two albumins in certain human sera and its genetic determination.
Clin. Chim. Acta, 5, 443, 1960.

WIEME RJ.
Agar Gelelectrophoresis
I Vol. Amsterdam 1965 , Elsevier ed.

WIEME RJ.
On the occurence of différent types genetically determined bisalbuminemia
Proc.9th Coll. Protides Biol. Fluids, 1961, p.222-224, 1962

WIEME RJ.
"BISALBUMINEMIA"
The Lancet, I, 830, 1960

WILBERT J.
Rasgos culturales circuncaribes entre los Warrau y sus inferencias
Mem. Soc.Ciene Nat. La Salle, 16, 237, 1957

WUHRMANN F.
Albumindoppelzacken alls verebbare. Bluteiweiss anomalie
Schweis. Med. Wschr. 89: 150-152, 1959

-:-

S E R M E N T

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !